

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
3 January 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/000638 A3**(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07D 307/88,  
A61K 31/34, A61P 25/00Pierre [FR/FR]; 3, avenue du Parc, F-78150 Le Chesnay  
(FR).

(21) International Application Number: PCT/IB01/01535

(74) Common Representative: **LES LABORATOIRES  
SERVIER**; Département Brevets/Fontanes, 1, rue Carle  
Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(22) International Filing Date: 27 June 2001 (27.06.2001)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

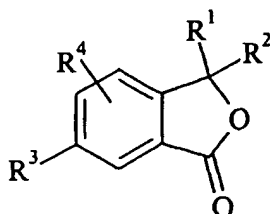
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
00119329.5 28 June 2000 (28.06.2000) CN(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,  
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).Published:  
— with international search report(71) Applicants (*for all designated States except US*):  
**INSTITUTE OF MATERIA MEDICA** [CN/CN];  
Chinese Academy of Medical Sciences, 1 Xian Nong  
Tan Street, Xuanwu District, Beijing 100050 (CN).  
**LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; Départe-  
ment Brevets/Fontanes, 1, rue Carle Hébert, F-92415  
Courbevoie Cedex (FR).(88) Date of publication of the international search report:  
23 May 2002

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **GUO, Zongru**  
[CN/CN]; 1, Xian Nong Tan Street, Beijing 100050 (CN).  
**CHU, Fengming** [CN/CN]; 1, Xian Nong Tan Street,  
Beijing 100050 (CN). **ZHANG, Juntian** [CN/CN]; 1,  
Xian Nong Tan Street, Beijing 100050 (CN). **YANG,**  
**Guangzhong** [CN/CN]; 1, Xian Nong Tan Street, Beijing  
100050 (CN). **XU, Bailing** [CN/CN]; 1, Xian Nong Tan  
Street, Beijing 100050 (CN). **NIU, Xinyi** [CN/CN]; 1,  
Xian Nong Tan Street, Beijing 100050 (CN). **REN, Zhi-**  
**hong** [CN/CN]; 1, Xian Nong Tan Street, Beijing 100050  
(CN). **LESTAGE, Pierre** [FR/FR]; 9, allée de la Grande  
Terre, F-78150 La Celle Saint Cloud (FR). **RENARD,**(48) Date of publication of this corrected version:  
28 August 2003(15) Information about Corrections:  
see PCT Gazette No. 35/2003 of 28 August 2003, Section II  
**Previous Correction:**  
see PCT Gazette No. 35/2002 of 29 August 2002, Section II*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: SUBSTITUTED PHTHALIDES AS ANTI-CONVULSIVE DRUGS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula  
(I): wherein R<sup>1</sup> represents an alkyl or ureido group, R<sup>2</sup> represents  
an alkyl group or a hydrogen atom, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together form a  
5- or 6-membered ring, R<sup>3</sup> represents a group CN, NO<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>R',  
NR<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>R', CZR<sup>5</sup> or CZNR<sub>4</sub>R', R<sup>4</sup> represents a hydrogen atom or  
a group R<sup>3</sup>.

WO 02/000638 A3

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
3 janvier 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 02/00638 A3

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 307/88, A61K 31/34, A61P 25/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/IB01/01535

(22) Date de dépôt international : 27 juin 2001 (27.06.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
001 19329.5 28 juin 2000 (28.06.2000) CN

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :  
INSTITUTE OF MATERIA MEDICA [CN/CN];  
Chinese Academy of Medical Sciences, 1 Xian Nong Tan Street, Xuanwu District, Beijing 100050 (CN).  
LES LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; Département Brevets/Fontanes, 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GUO, Zongru [CN/CN]; 1, Xian Nong Tan Street, Beijing 100050 (CN). CHU, Fengming [CN/CN]; 1, Xian Nong Tan Street, Beijing 100050 (CN). ZHANG, Juntian [CN/CN]; 1, Xian Nong Tan Street, Beijing 100050 (CN). YANG, Guangzhong [CN/CN]; 1, Xian Nong Tan Street, Beijing 100050 (CN). XU, Bailong [CN/CN]; 1, Xian Nong Tan Street, Beijing 100050 (CN). NIU, Xinyi [CN/CN]; 1,

Xian Nong Tan Street, Beijing 100050 (CN). REN, Zhihong [CN/CN]; 1, Xian Nong Tan Street, Beijing 100050 (CN). LESTAGE, Pierre [CN/CN]; 1, Xian Nong Tan Street, Beijing 100050 (CN). RENARD, Pierre [CN/CN]; 1, Xian Nong Tan Street, Beijing 100050 (CN).

(74) Représentant commun : LES LABORATOIRES SERVIER; Département Brevets/Fontanes, 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Publiée :

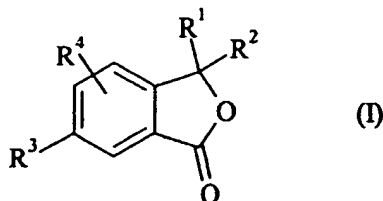
— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 23 mai 2002

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: SUBSTITUTED PHTHALIDES AS ANTI-CONVULSIVE DRUGS

(54) Titre : NOUVEAUX PHTHALIDES SUBSTITUÉS, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I): wherein R<sup>1</sup> represents an alkyl or ureido group, R<sup>2</sup> represents an alkyl group or a hydrogen atom, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together form a 5- or 6-membered ring, R<sup>3</sup> represents a group CN, NO<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R', NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R', CZR<sup>3</sup> or CZNR<sub>3</sub>R', R<sup>4</sup> represents a hydrogen atom or a group R<sup>3</sup>.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule (I): dans laquelle R<sup>1</sup> représente un alkyle ou un groupe uréido, R<sup>2</sup> représente un groupe alkyle ou un atome d'hydrogène, ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> forment ensemble un cycle à 5 ou 6 éléments, R<sup>3</sup> signifie un groupe CN, NO<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R', NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R', NR<sub>3</sub>CZR<sup>3</sup> ou CZNR<sub>3</sub>R', R<sup>4</sup> signifie un atome d'hydrogène ou un groupe R<sup>3</sup>.

WO 02/00638 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/IB 01/01535

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D307/88 A61K31/34 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 855 320 A (KLESSING KLAUS DIPL CHEM DR ET AL) 8 August 1989 (1989-08-08) abstract	1-16
A	EP 0 151 964 A (LAB FARMACEUTICO C T SRL) 21 August 1985 (1985-08-21) the whole document	1-16
A	EP 0 341 081 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 8 November 1989 (1989-11-08) abstract	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 January 2002

Date of mailing of the international search report

09/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 01/01535

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4855320	A	08-08-1989	DE 3615157 A1	12-11-1987
			AT 59386 T	15-01-1991
			AU 596175 B2	26-04-1990
			AU 7246687 A	12-11-1987
			CA 1270256 A1	12-06-1990
			CN 87103274 A ,B	20-01-1988
			CS 8703136 A2	14-11-1990
			DD 260699 A5	05-10-1988
			DE 3767029 D1	07-02-1991
			DK 226287 A	06-11-1987
			EG 18151 A	30-08-1992
			EP 0247320 A2	02-12-1987
			ES 2003293 A6	16-10-1988
			FI 871946 A	06-11-1987
			HU 48228 A2	29-05-1989
			JP 2036406 C	28-03-1996
			JP 7064835 B	12-07-1995
			JP 63022087 A	29-01-1988
			KR 9501790 B1	02-03-1995
			MX 27046 A	31-01-1994
			NO 871845 A ,B,	06-11-1987
			NZ 220188 A	27-10-1989
			PT 84824 A ,B	01-06-1987
			SU 1650009 A3	15-05-1991
			YU 77687 A1	31-08-1988
			ZA 8702867 A	25-11-1987
EP 0151964	A	21-08-1985	IT 1183053 B	05-10-1987
			EP 0151964 A2	21-08-1985
EP 0341081	A	08-11-1989	AT 124683 T	15-07-1995
			CA 1330613 A1	05-07-1994
			DE 68923320 D1	10-08-1995
			DE 68923320 T2	14-12-1995
			EP 0341081 A2	08-11-1989
			ES 2076959 T3	16-11-1995
			GR 3017557 T3	31-12-1995
			JP 1849523 C	07-06-1994
			JP 2209861 A	21-08-1990
			JP 5059114 B	30-08-1993
			JP 1964254 C	25-08-1995
			JP 6092358 B	16-11-1994
			JP 6179649 A	28-06-1994
			KR 147375 B1	17-08-1998
			US 5017589 A	21-05-1991
			US 5202340 A	13-04-1993
			US 5317021 A	31-05-1994

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PC1/IB 01/01535

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> IPC 7 C07D307/88 A61K31/34 A61P25/00 Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) IPC 7 C07D A61K Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>				
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	n° des revendications visées		
A	US 4 855 320 A (KLESSING KLAUS DIPL CHEM DR ET AL) 8 août 1989 (08.08.1989) abrégé	1-16		
A	EP 0 151 964 A (LAB FARMACEUTICO C T SRL) 21 août 1985 (21.08.1985) le document en entier	1-16		
A	EP 0 341 081 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 8 novembre 1989 (08.11.1989) abrégé	1-16		
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents. <input type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe.				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités :</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, n'étant pas considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais après la date de priorité revendiquée</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour permettre de comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </td> </tr> </table>			<p>* Catégories spéciales de documents cités :</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, n'étant pas considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais après la date de priorité revendiquée</p>	<p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour permettre de comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>
<p>* Catégories spéciales de documents cités :</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, n'étant pas considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais après la date de priorité revendiquée</p>	<p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour permettre de comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>			
Date à laquelle la recherche a été effectivement achevée 2 janvier 2002 (02.01.02)		Date d'expédition du rapport de recherche 9 janvier 2002 (09.01.02)		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl n° de télécopieur Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Fritz, M n° de téléphone		

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**  
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No  
PCI/IB 01/01535

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4855320	A	08-08-1989	DE 3615157 A1 12-11-1987
			AT 59386 T 15-01-1991
			AU 596175 B2 26-04-1990
			AU 7246687 A 12-11-1987
			CA 1270256 A1 12-06-1990
			CN 87103274 A ,B 20-01-1988
			CS 8703136 A2 14-11-1990
			DD 260699 A5 05-10-1988
			DE 3767029 D1 07-02-1991
			DK 226287 A 06-11-1987
			EG 18151 A 30-08-1992
			EP 0247320 A2 02-12-1987
			ES 2003293 A6 16-10-1988
			FI 871946 A 06-11-1987
			HU 48228 A2 29-05-1989
			JP 2036406 C 28-03-1996
			JP 7064835 B 12-07-1995
			JP 63022087 A 29-01-1988
			KR 9501790 B1 02-03-1995
			MX 27046 A 31-01-1994
			NO 871845 A ,B, 06-11-1987
			NZ 220188 A 27-10-1989
			PT 84824 A ,B 01-06-1987
			SU 1650009 A3 15-05-1991
			YU 77687 A1 31-08-1988
			ZA 8702867 A 25-11-1987
EP 0151964	A	21-08-1985	IT 1183053 B 05-10-1987
			EP 0151964 A2 21-08-1985
EP 0341081	A	08-11-1989	AT 124683 T 15-07-1995
			CA 1330613 A1 05-07-1994
			DE 68923320 D1 10-08-1995
			DE 68923320 T2 14-12-1995
			EP 0341081 A2 08-11-1989
			ES 2076959 T3 16-11-1995
			GR 3017557 T3 31-12-1995
			JP 1849523 C 07-06-1994
			JP 2209861 A 21-08-1990
			JP 5059114 B 30-08-1993
			JP 1964254 C 25-08-1995
			JP 6092358 B 16-11-1994
			JP 6179649 A 28-06-1994
			KR 147375 B1 17-08-1998
			US 5017589 A 21-05-1991
			US 5202340 A 13-04-1993
			US 5317021 A 31-05-1994